

¹Warszawa²Klinika Nadciśnienia Tętniczego Instytutu Kardiologii w Warszawie

Nadciśnienie tętnicze — rys historyczny

History of hypertension

Summary

Hypertension is quantitatively the largest risk factor for cardiovascular diseases, is growing in prevalence, and is poorly controlled. Prevention of hypertension is possible and treatment can control hypertension in almost all patients with consequent marked reductions in stroke and myocardial infarctions. In the paper, authors presents selected milestones in the history of hypertension research.

key words: hypertension, treatment, diagnostics, pathogenesis, history

Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 4, pages 350–356.

Postęp, jaki dokonał się w dziedzinie nadciśnienia tętniczego w ostatnich dekadach, zawdzięczamy osiągnięciom wielu dyscyplin, zarówno klinicznych, jak i naukom podstawowym. Trzeba pamiętać, że w 2005 roku na nadciśnienie tętnicze chorowało 1,5 miliarda osób, co wskazuje na wymiar społeczny tej choroby [1]. Jest ono jedną z głównych odwracalnych przyczyn zgonów — co stanowi duże wyzwanie dla lekarzy i organizatorów opieki medycznej.

W artykule omówiono niektóre najważniejsze etapy rozwoju wiedzy o nadciśnieniu tętniczym.

Ogromne znaczenie dla poznania historii naturalnej nadciśnienia tętniczego miały badania rozpoczęte w 1948 roku we Framingham w Stanach Zjednoczonych. Wieloletnią obserwacją objęto 28 tysięcy mieszkańców miasteczka, a Framingham uznano za reprezentatywne dla amerykańskiego stylu życia

w mieście [2]. Badania stały się w tych latach modelem badań epidemiologicznych chorób układu krążenia prowadzonych na tak wielką skalę. Stwierdzono w nich, że oczekiwana długość życia mężczyzn i kobiet z nadciśnieniem tętniczym w 50. rż. w odniesieniu do całkowitej oczekiwanej długości życia jest krótsza odpowiednio o 5,1 lat u mężczyzn i 4,9 lat u kobiet. Wykazano także, że 10-letnie ryzyko udaru mózgu wzrasta w zależności od ilości czynników ryzyka współistniejących z nadciśnieniem tętniczym [3]. Badania we Framingham dostarczyły dowodu na związek izolowanego nadciśnienia skurczowego ze zwiększonym ryzykiem występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Znaczenie tej obserwacji podkreśla fakt, że jest to najczęstsza postać nadciśnienia u osób w podeszłym wieku [4].

Trzeba w tym miejscu podkreślić duże osiągnięcia polskich ośrodków badawczych, które dostarczyły ważnych danych odnośnie epidemiologii nadciśnienia tętniczego w naszym kraju [5].

W ostatnim pięćdziesięcioleciu dokonał się ogromny postęp w diagnostyce nadciśnienia tętniczego. W latach 50., w klinice kierowanej przez Sir George'a Pickeringa w Oksfordzie, opracowano metodę ciągłego monitorowania ciśnienia krwi metodą inwazyjną. Badanie wymagało wprowadzenia do tętnicy cewnika, który był połączony z urządzeniem rejestracyjnym [6]. W następnych latach wprowadzono do praktyki klinicznej aparatury do automatycznego nieinwazyjnego całodobowego pomiaru ciśnienia krwi. Stworzyły one nową jakość w diagnostyce, rokowaniu i ocenie leczenia hipotensyjnego u chorych z nadciśnieniem tętniczym.

Ocena przerostu lewej komory mięśnia sercowego — powikłania nadciśnienia obciążonego poważnym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych — opierała się we wczesnych latach na badaniu radiologicznym klatki piersiowej i badaniu elektrokardiograficznym. Nowe możliwości stworzyła echokardiografia,

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Włodzimierz Januszewicz
ul. Przydencka 3, 02-072 Warszawa



Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428-5851

a następnie badanie za pomocą rezonansu magnetycznego, a także Dopplera tkankowego [7]. Ważną rolę w nowoczesnej diagnostyce nadciśnienia tętniczego odgrywa także ultrasonografia tętnic szyjnych, która pozwala na wczesne wykrycie zmian miażdżycowych u chorego z nadciśnieniem tętniczym [8]. W licznych badaniach wykazano, że istnieje wyraźny związek między pogrubieniem kompleksu *intima-media* tętnicy szyjnej a zawałem serca i udarem mózgu.

Postęp w diagnostyce nadciśnienia tętniczego dobrze ilustruje rozwój metod diagnostycznych nadciśnienia tętniczego wywołanego guzem chromochłonnym (*pheochromocytoma*), wytwarzającym nadmierne ilości katecholamin. W 1950 roku, Ulf von Euler — odkrywca noradrenaliny, laureat nagrody Nobla — opracował metodę oznaczania katecholamin w moczu [9]. Stworzył podstawy diagnostyki biochemicznej guza chromochłonnego, która w późniejszych latach została poszerzona o oznaczanie szerokiego spektrum metabolitów katecholamin [10]. W latach 50. lokalizacja guza chromochłonnego opierała się na odmie zaotrzewnowej, urografii dożylniej, flebografii nadnerczowej i arteriografii — metodach mało czułych i inwazyjnych, związanych z ryzykiem wystąpienia groźnych powikłań. Przełomowe znaczenie miało wprowadzenie do praktyki klinicznej czułych swoistych i nieinwazyjnych metod wizualizacyjnych. Były to: ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, scyntygrafia, a także pozytronowa tomografia komputerowa. Ich walory zostały w szerokim zakresie wykorzystane w innych postaciach nadciśnienia tętniczego [11–14].

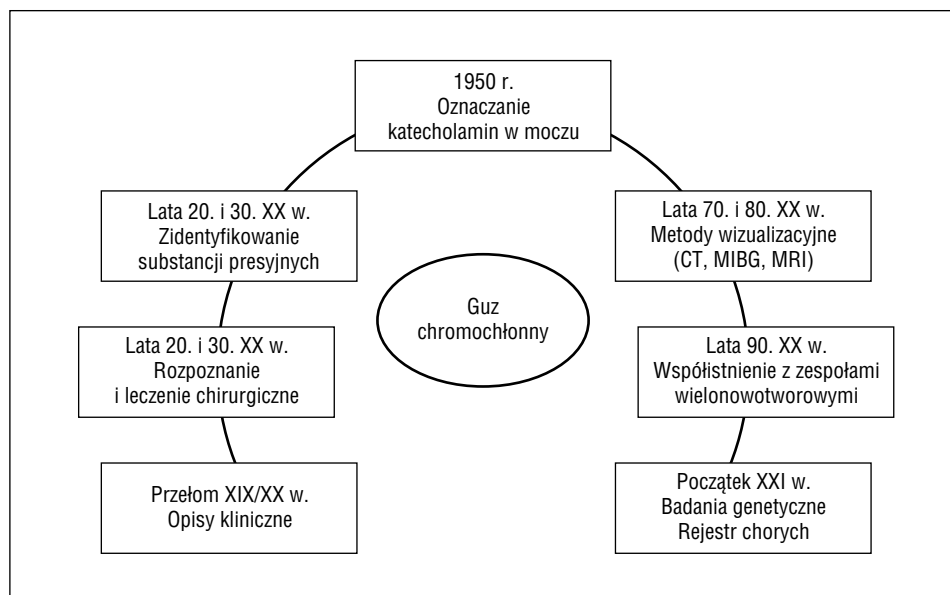
W ostatnich dwóch dekadach badania genetyczne stworzyły nowe możliwości diagnostyki guza chromochłonnego. Najnowsze dane wskazujące, że 24% chorych z *pheochromocytoma* jest nosicielem terminalnej mutacji genu RET, VHL, SLDL, SDLH, zapoczątkowały erę badań genetycznych u tych chorych. Kolejne etapy badań nad guzem chromochłonnym przedstawiono na rycinie 1 [15, 16].

W latach 50. nasza wiedza o patogenezie nadciśnienia tętniczego była bardzo uboga. Uważano, że dwa czynniki decydują o rozwoju nadciśnienia — czynnik nerwowy i nerkowy czynnik presyjny (ryc. 2).

Wielki wpływ na poznanie roli nerki w patogenezie nadciśnienia tętniczego miało klasyczne badanie Harry Goldblatta, który w 1934 roku, uciskając tętnicę nerkową, wywołał u psa nadciśnienie tętnicze [17]. Warto dodać, że w 1949 roku Irvine Page — wybitny badacz amerykański, współodkrywca angiotensyny — sformułował teorię mozaikową nadciśnienia tętniczego [18]. Jako pierwszy zwrócił uwagę na wieloczynnikowy, złożony charakter patogenezy nadciśnienia tętniczego (pogląd w owym czasie uważany za herezję) [19, 20].

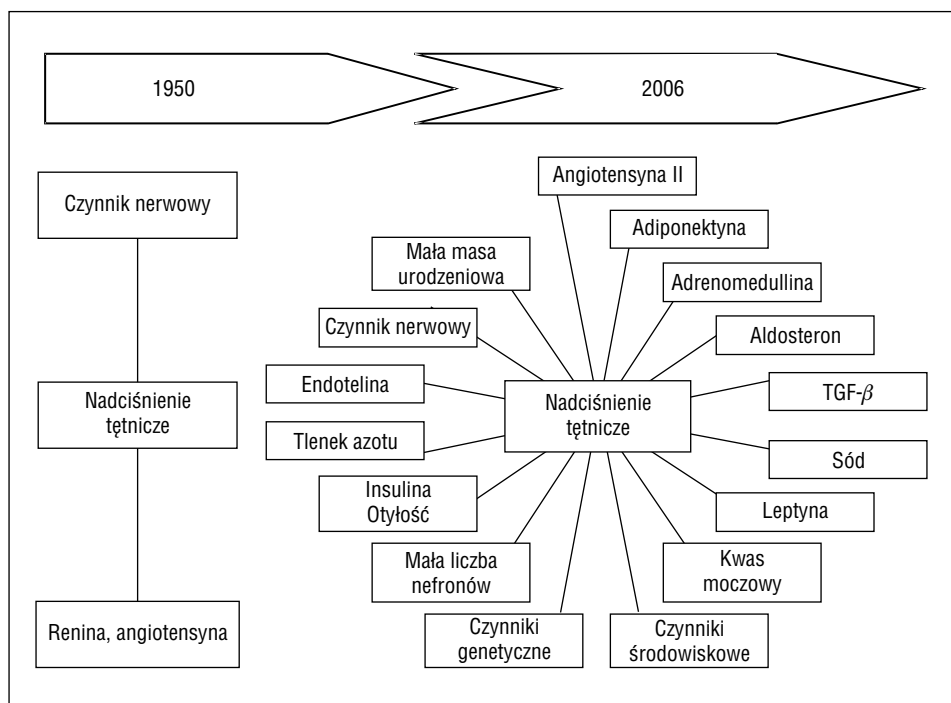
Niesłychanie dynamiczny rozwój wiedzy w następnych latach ukazał, jak wiele różnych czynników może odgrywać rolę w rozwoju nadciśnienia tętniczego (ryc. 2) [21–23]. Hipoteza Page’a znalazła więc w pełni uzasadnienie.

Obecnie przeważa pogląd, że patogeneza nadciśnienia tętniczego jest wieloczynnikowa. Patofizjologia nadciśnienia tętniczego pozostaje jednak wciąż nie w pełni wyjaśniona, co wiąże się ze złożonym mechanizmem



Rycina 1. Etapy badań nad guzem chromochłonnym. CT (*computed tomography*) — tomografia komputerowa; MIBG (*M-131-iodobenzylguanidine*) — 131I-metajodobenzylguanidyna; MRI (*magnetic resonance imaging*) — rezonans magnetyczny

Figure 1. Milestones in pheochromocytoma research



Rycina 2. Czynniki odgrywające rolę w patogenezie nadciśnienia tętniczego

Figure 2. Pathogenesis of essential hypertension

fizjologicznej regulacji ciśnienia krwi. Zaburzenie w obrębie jednego ogniwa powoduje zaburzenie innych mechanizmów regulacyjnych, które mają na celu przywrócenie prawidłowego ciśnienia krwi. Są one jednak nieskuteczne, ponieważ rozwija się nadciśnienie tętnicze. Regulacja ciśnienia krwi traci swoją plastyczność. O stałym postępie w dziedzinie patogenezy nadciśnienia świadczą najnowsze badania, które rzuciły nowe światło na patofizjologiczną rolę TGF- β . Wykazano, że u myszy ze zwiększoną ekspresją TGF- β rozwija się nadciśnienie tętnicze i ulegają nasileniu procesy włóknienia [24, 25].

Ogromne znaczenie dla poznania patogenezy nadciśnienia mają badania genetyczne. Niewiele jest postaci monogenowych nadciśnienia — m.in. zespół Liddle'a, hiperaldosteronizm, poddający się leczeniu glikokortykosteroidami czy nadciśnienie z brachydaktylią. Panuje pogląd, że patogeneza nadciśnienia jest wielogenowa, modyfikowana przez czynniki środowiskowe. Trafnie ujął to I. Staessen w artykule opublikowanym w czasopiśmie „Lancet” w 2003 roku, w którym opisał, jak wpływ wielu genów na fenotypy pośrednie na poziomie komórkowym, subkomórkowym, tkankowym modyfikowany jest przez wiele czynników osobniczych i środowiskowych. Decydują one o poziomie ciśnienia i nadciśnienia tętniczego. Nie ulega wątpliwości, że w przyszłości badania genetyczne będą najbardziej rozwijaną dziedziną badań nad patofizjologią nadciśnienia tętniczego [26].

W historii nadciśnienia tętniczego ważne miejsce zajmuje uczony amerykański — John Laragh, który udowodnił, że populacja chorych z nadciśnieniem tętniczym jest zróżnicowana pod względem aktywności reniny. Chorzy z wysoką aktywnością tego enzymu odznaczali się większym ryzykiem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych [27, 28]. Był też jednym z pierwszych badaczy, który wykazał, że angiotensyna II pobudza sekrecję aldosteronu. W okresie swojej pracy w *Columbia-Presbyterian Medical Center* w Nowym Jorku, kierowany przez niego zespół dokonał ważnego odkrycia — znacznie podwyższonej sekrecji aldosteronu u chorych ze złośliwym nadciśnieniem tętniczym [29].

Niekorzystny wpływ nadciśnienia tętniczego na układ sercowo-naczyniowy znany był od dawna. Obserwacje kliniczne jednoznacznie wskazywały, że nadciśnienie tętnicze jest czynnikiem ryzyka udaru mózgu, zawału serca, niewydolności serca i nerek. Jednakże mechanizmy patofizjologiczne leżące u podłoża tych zmian nie były znane. Dynamiczny postęp wiedzy w kolejnych latach przyczynił się do ich bliższego poznania.

W ostatnich dekadach jesteśmy świadkami burzliwego rozwoju badań nad biologią ściany naczyniowej [30]. Zadecydowało o tym w głównej mierze poznanie nowych właściwości śródbłonna ściany naczynia. Zidentyfikowano substancje wytwarzane przez śródbłonek — tlenek azotu, prostacyklinę, endoteli-

nę. Wykazano ogromną biologiczną aktywność śródbłonna, którego fizjologiczna rola opiera się na zachowaniu integralności ściany naczyń. Wiele zawdzięczamy badaniom Furgotta i wsp., Vane'a, Moncada i Gryglewskiego, Yanagisawy i wsp. [31–33]. Należy także pamiętać o odwadze Ryszarda Gryglewskiego i Andrzeja Szczeklika, którzy celem poznania nowo zsyntetyzowanej prostacykliny przeprowadzili doświadczenie na samych sobie [34].

W latach 50. i 60. ubiegłego wieku uwaga głównie koncentrowała się na właściwościach wazokonstrykcyjnych angiotensyny II (ryc. 3). Badania prowadzone w kolejnych latach zmieniły poglądy badaczy dotyczące tego hormonu. Stało się to dzięki poznaniu mitogennych, prozapalnych, prozakrzepowych i proaterogennych właściwości angiotensyny II (ryc. 3).

Należy zwrócić uwagę, że katecholaminy, oprócz działania presyjnego, wykazują właściwości mitogenne, co może mieć znaczenie w rozwoju przerostu mięśnia sercowego i naczyń. Wiele danych wskazuje na związek aktywności współczulnej z zaburzeniami metabolicznymi, często współistniejącymi z nadciśnieniem tętniczym.

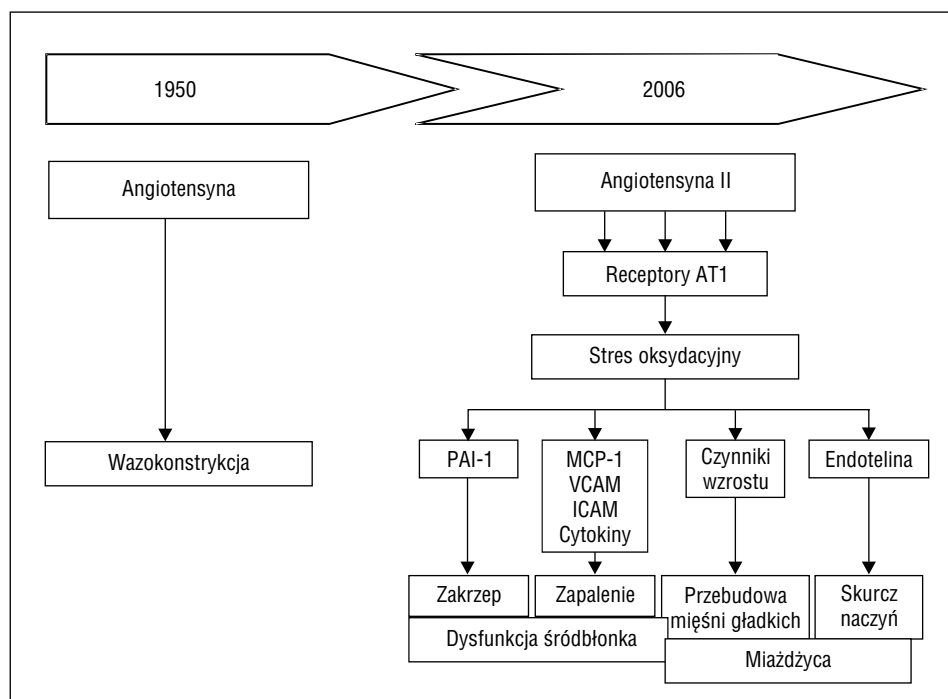
Poznano też nowe właściwości aldosteronu wykraczające poza jego klasyczne działanie na nerki. Wykazano, że aldosteron wytwarza się poza nadnerczami — w sercu, naczyniach i sprzyja procesom włóknienia w układzie sercowo-naczyniowym [35].

Na przestrzeni ostatnich pięćdziesięciu lat dokonał się ogromny postęp w terapii nadciśnienia tętniczego. W latach 40., przed wprowadzeniem skutecznych leków hipotensyjnych, jedynie 25% chorych ze złośliwym nadciśnieniem przeżywało 1 rok, a 1% chorych przeżywało 5 lat. W latach 80. nastąpił przełom — już około 90% chorych przeżywało 1 rok, a około 80% — 5 lat.

Był to wielki sukces farmakoterapii nadciśnienia tętniczego [36]. Kolejne lata przyniosły wprowadzenie do terapii nadciśnienia diuretyków, leków blokujących receptory β , antagonistów wapnia, leków α_1 adrenolitycznych. Były to ważne etapy rozwoju terapii nadciśnienia [37–39].

Za jedno z najważniejszych osiągnięć współczesnej farmakoterapii należy uznać opracowanie leków hamujących aktywność przekształcania angiotensyny I do angiotensyny II. W 1977 roku Ondetti i Cushman zsyntetyzowali pierwszy lek z tej grupy — kaptopril [40]. Od tego czasu pojawiło się kilkanaście inhibitorów konwertazy.

Prof. R. Gryglewski pisał: „Historia inhibitorów ACE-1 jest przykładem zadziwiającego klinicznego sukcesu leków wymyślonych w laboratorium w toku fascynująco barwnych i pełnych fantazji badań podstawowych. Sukces ten można było osiągnąć dzięki nieustannej rewertibracji faktów i idei, która rozwinęła się pomiędzy naukami podstawowymi a naukami klinicznymi” [41].



Rycina 3. Wpływ angiotensyny II na układ sercowo-naczyniowy. PAI (*plasminogen activator inhibitor*) — inhibitor aktywatora plazminogenu; MCP (*monocyte chemotactic protein*) — białko chemotaktyczne monocytów; VCAM (*vascular cell adhesion molecule*) — naczyniowe cząsteczki adhezyjne; ICAM (*intracellular adhesion molecule*) — międzykomórkowe cząsteczki adhezyjne

Figure 3. Mechanisms of action of angiotensin II

W latach 90. na rynku farmaceutycznym pojawiły się leki blokujące receptory angiotensyny II zwane potocznie sartanami. Stanowiły one cenne wzbogacenie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego z racji swojej dużej skuteczności hipotensyjnej i bardzo dobrej tolerancji przez pacjentów [42].

Ostatnio duże zainteresowanie budzą inhibitory reniny z racji ich hamującego wpływu na podstawowe ogniwo kaskady enzymatycznej prowadzącej do powstania angiotensyny II [43, 44].

Doniosłe znaczenie dla oceny skuteczności farmakoterapii nadciśnienia tętniczego miały liczne, szeroko zakrojone badania, obejmujące duże populacje chorych, oraz duże metaanalizy [45]. Poza oceną poszczególnych grup leków hipotensyjnych dostarczyły ważnych informacji odnośnie skuteczności „nowych” grup leków w porównaniu ze „starszymi”. Wykazały też, że niektóre grupy leków przynoszą korzyści wykraczające poza ich działanie hipotensyjne. Dotyczyło to przede wszystkim inhibitorów enzymu konwertującego i sartanów, co można było wiązać z ich potencjalnym, ochronnym wpływem na układ sercowo-naczyniowy.

Mówiąc o historii nadciśnienia tętniczego, należy wspomnieć o pionierskich badaniach prowadzonych w Stanach Zjednoczonych znanych jako *Veterans Administration Cooperative Study*. Wykazano w nich bezsporne korzyści, jakie odnoszą chorzy z nadciśnieniem otrzymujący leki hipotensyjne w porównaniu z grupą chorych otrzymujących *placebo* [46, 47]. Badaniami tymi kierował profesor Edward Fries z Georgetown University, który otrzymał za nie prestiżową nagrodę Laskera przyznaną za wybitne osiągnięcia w dziedzinie medycyny. W prowadzonych w późniejszych latach badaniach wykazano, że leczenie hipotensyjne zmniejsza częstość udaru mózgu o 40%, choroby wieńcowej o 15% oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych o 20%.

Pisząc o historii nadciśnienia tętniczego, nie można pominąć narastającej groźnej fali epidemii otyłości, która jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Szeroko zakrojone badania w Stanach Zjednoczonych dostarczyły dowodów na związek otyłości ze zwiększonym ryzykiem zgonu [48]. Obok nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych, wchodzi ona w skład zespołu metabolicznego. Zwiększa ryzyko zgonu ze wszystkich przyczyn o 36% i z przyczyn sercowo-naczyniowych o 59%.

Patrząc wstecz, można z pełnym przekonaniem stwierdzić, że osiągnięto wielki sukces w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego. Wyłania się więc pytanie, czy wkraczamy już w erę profilaktyki nadciśnienia tętniczego, która może mieć istotne znaczenie dla poprawy zdrowia ogólnej populacji.

W ostatnich dekadach do klasyfikacji ciśnienia krwi wprowadzono pojęcie „wysokiego prawidłowego ciśnienia” i pojęcie „stanu poprzedzającego wystąpienie nadciśnienia” (*prehypertension*). Wyrażono w pełni uzasadniony pogląd, że podjęcie odpowiednich działań prewencyjnych w obrębie tej populacji miałyby duże praktyczne znaczenie [49–51].

Znajdowało to uzasadnienie w badaniach, w których wykazano, że u osób zaliczonych do grupy wysokiego prawidłowego ciśnienia wzrasta ryzyko wystąpienia rozwoju nadciśnienia tętniczego i powikłań sercowo-naczyniowych. Duże zainteresowanie wywołały ostatnio opublikowane badania znane pod akronimem TROPHY (*Trial of Preventing Hypertension*) [52]. Wykazano w nich, że stosowanie kandesartanu u osób zaliczonych do kategorii wysokiego prawidłowego ciśnienia istotnie zmniejsza częstość występowania nowych przypadków nadciśnienia tętniczego po 2 i 4 latach trwania badania. W prewencji nadciśnienia tętniczego rysują się więc nowe możliwości.

Niewątpliwie na obecnym etapie wiedzy najważniejsze znaczenie ma wdrożenie prozdrowotnego stylu życia. Rola farmakoterapii w profilaktyce nadciśnienia tętniczego wymaga dalszych badań. Przypuszcza się, że dla dalszych badań nad nadciśnieniem tętniczym przełomowe znaczenie będzie miało poznanie genotypu określającego osobniczą podatność na czynniki środowiskowe, trudno jednak przewidzieć w jakiej perspektywie czasowej.

W artykule wykorzystano fragmenty wykładu (W.J.) z X Kongresu PTK w Krakowie w październiku 2006 roku.

Streszczenie

Postęp, który dokonał się w dziedzinie nadciśnienia tętniczego w ostatnich dekadach, zawdzięczamy osiągnięciom wielu dyscyplin, zarówno klinicznych, jak i naukom podstawowym. Nadciśnienie tętnicze jest jedną z głównych odwracalnych przyczyn zgonów — co stanowi duże wyzwanie dla lekarzy i organizatorów opieki medycznej. W artykule omówiono wybrane najważniejsze etapy rozwoju wiedzy o nadciśnieniu tętniczym.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, leczenie, diagnostyka, patogeneza, historia

Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 4, strony 350–356.

Piśmiennictwo

1. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. i wsp. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.

2. Stulecie nadciśnienia tętniczego. Postel-Vinay N. (red.), wyd. polskie. Via Medica, Gdańsk 1998.
3. Kannel W.B. Blood pressure as a cardiovascular risk factor. *JAMA* 1996; 275: 1571–1576.
4. Kannel W.B. Update on hypertension as a cardiovascular risk factor. W: Mancia G., Chalmers J., Julius S. i wsp. (red.). *Manual of hypertension*. Churchill Livingstone 2002.
5. Rywik S., Broda G., Zdrojewski I. Epidemiologia nadciśnienia tętniczego. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2004.
6. Pickering G. *High Blood Pressure*. JA Churchill LTD, London 1968.
7. Pasierski T., Hoffman P. Badanie echokardiograficzne u chorego na nadciśnienie tętnicze. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2004.
8. Zieliński T. Ultrasonografia tętnic szyjnych i ocena grubości błony wewnętrznej i środkowej. W: Januszewicz A., Januszewicz W., Szczepańska-Sadowska E., Sznajderman M. (red.). *Nadciśnienie tętnicze. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2004.
9. Engel A., US von Euler. Diagnostic value of increased urinary output of noradrenaline and adrenaline In pheochromocytoma. *Lancet* 1950; 2: 387.
10. Eisenhoffer G., Kopin I.J., Goldstein D.S. Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol. Pathol.* 2003; 56: 331–349.
11. Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia chorych z guzem chromochłonnym. Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10: 1–19.
12. Sisson J.C., Frager M.S., Valk T.W. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 1981; 305: 12–17.
13. Ilias I., Yu J., Carrasquillo J.A. Superiority of 6[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [¹³¹I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 4083–4087.
14. Hoffman P., Januszewicz M., Januszewicz A., Rowiński O. (red.). *Atlas nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006.
15. Neumann H.P.H., Bausch B., Whinney S.R. i wsp. Germline mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1459–1466.
16. Neuman H.P.H., Pawlu C., Pęczkowska M. i wsp. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004; 292: 943–951.
17. Goldblatt J., Lynch J., Hanzal R.F. i wsp. Studies on experimental hypertension 1. the production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exp. Med.* 1934; 59: 347–379.
18. Page I.H. Pathogenesis of arterial hypertension. *JAMA* 1949; 140: 451–458.
19. Page I.H. *Hypertension Research. A Memoir 1920–1960*. Pergamon Press, New York 1988.
20. Januszewicz W., Grodzicki T. Stare i nowe elementy mozaiki Page’a w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7: 191–195.
21. Januszewicz W., Sznajderman M. Patogeneza nadciśnienia tętniczego — nowe spojrzenie. *Naruszewicz M., Verso S.C. (red.). Kardiologia Zapobiegawcza. Szczecin* 2003.
22. Oparil S., Zaman A., Calhoun D.A. Pathogenesis of hypertension. *Arch. Intern. Med.* 2003; 139: 761–776.
23. Kaplan N.M. *Nadciśnienie tętnicze, aspekty kliniczne*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006.
24. Zaccagna L., Vecchione C., Notte E. i wsp. Emilin 1 links TGF- β maturation to blood pressure homeostasis. *Cell* 2006; 124: 929–942.
25. August P., Suthanthiran M. Transforming growth factor β signaling vascular remodeling and hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2721–2723.
26. Staessen J.A., Wang J., Bianchi G. i wsp. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1629–1641.
27. Brunner H.R., Laragh J.H., Baer L. i wsp. Essential hypertension: Renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N. Engl. J. Med.* 1972; 286: 441–449.
28. Laragh J.H. Vasoconstriction-volume analysis for understanding and treating hypertension. *Am. J. Med.* 1973; 55: 261–274.
29. Laragh J.H., Ulick S., Januszewicz W. i wsp. Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *J. Clin. Invest.* 1960; 39: 1091–1106.
30. Alexander R.W., Dzau V.J. Vascular biology, the past 50 years. *Circulation* 2000; 102: IV112–IV116.
31. Moncada S., Gryglewski R., Bunting S. i wsp. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandyn endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663–665.
32. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376.
33. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. i wsp. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411–415.
34. Szczeklik A. Prostacyclin: discovery, properties and first clinical applications. *Kard. Pol.* 2006; 65 (supl. 1): 12–13.
35. Dobrucki T., Januszewicz A., Sitkiewicz D. i wsp. Aldosterone — hormon o nowym obliczu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2003; 7: 271–279.
36. Januszewicz W., Sznajderman M. Nadciśnienie złośliwe z perspektywy półwiecza. *Nadciśnienie Tętnicze* 2001; 5: 211–227.
37. Fries E.O., Wanko A., Wilson I.M. i wsp. Treatment of hypertension with chlorothiazide (Diuril). *JAMA* 1958; 166.
38. Prichard B.N., Gillam P.M. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br. Med. J.* 1964; 5411: 725–727.
39. Fleckenstein A. History and prospects in calcium antagonist research. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1990; 22: 241–251.
40. Ondetti M.A., Rubin B., Cushman D.W. Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Science* 1977; 196: 441–444.
41. Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Inhibitory konwertazy angiotensyny w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005; 15.
42. Januszewicz A., Januszewicz W., Rużyłło W. (red.). Antagoniści receptora angiotensyny II w leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2006.
43. Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J. i wsp. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective rennin inhibitor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 308: 698–705.
44. Januszewicz W., Januszewicz A., Prejbisz A. Nowe leki hipotensyjne. *Terapia* 2005; 168–169: 51–53.
45. Prejbisz A. Duże badania kliniczne. W: Januszewicz A. *Nadciśnienie tętnicze, zarys patogenezy, diagnostyki i leczenia. Medycyna Praktyczna*, Kraków 2005; 177.

46. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity and mortality in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 115 through 129 mm Hg. *JAMA* 1967; 202: 116–122.
47. Veterans Administration Cooperative Study Group on antihypertensive agents. Effects of treatment on morbidity and mortality in hypertension II Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970; 213: 143–152.
48. Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B. i wsp. Overweight obesity and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 763–778.
49. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. i wsp. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572.
50. Leitschuh M., Cupples L.A., Kannel W.B. i wsp. High–normal blood pressure progression to hypertension in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1991; 17: 22–27.
51. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. i wsp. Impact of high–normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 1291–1297.
52. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. i wsp. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1685–1697.